FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929 — THÈSE N° 170

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

Par I. WAYNTAL

Né le 29 janvier 1903, à Varsovie (Pologne)

SUR QUELQUES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES de L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE

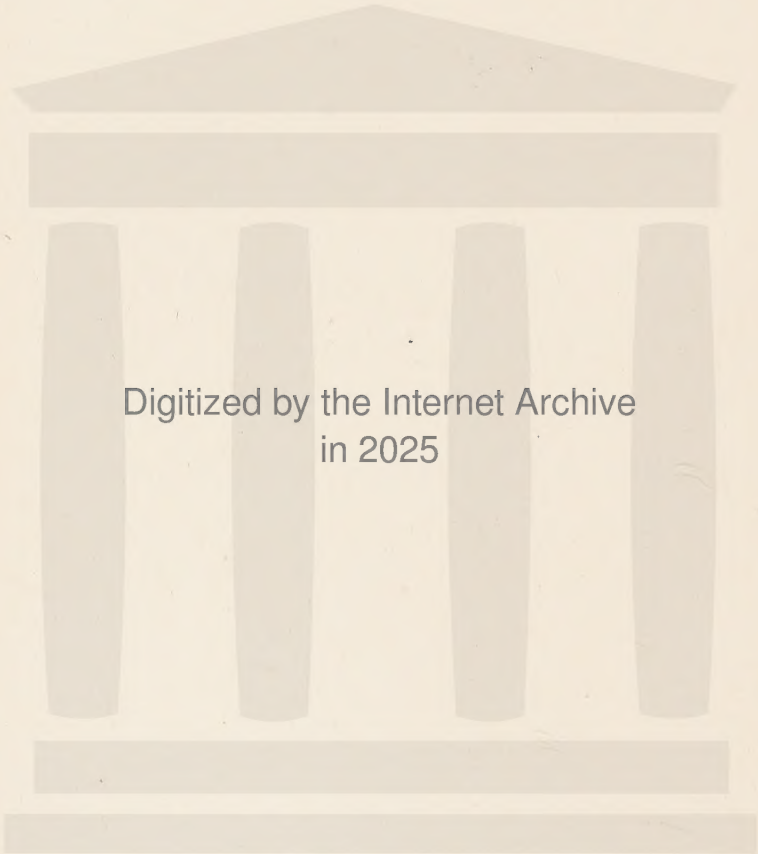
PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1929

SUR QUELQUES PROPRIÉTÉS
THÉRAPEUTIQUES
de
L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE


Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/surquelquespropr0000vari

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929 — **THÈSE** — N° —

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

Israël
Par I. WAYNTAL
Né le 29 janvier 1903, à Varsovie (Pologne)

SUR QUELQUES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES de L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN . . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	H. ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE. BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale
GATELLIER	Pathologie chirurgicale
CIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX	Anatomie pathologique
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale
MERCIER Fern.	Pharmacologie.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique
OLIVIER	Anatomie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.	LÉRI.....	Clinique médicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU....	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE..	Clinique médicale.	SCHWARTZ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER...	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE,

Faible témoignage de reconnaissance
et d'attachement filial.

A MON FRÈRE ADAM
mon plus fidèle Ami

Gage d'inaltérable et solide affection.

A MON AMIE
MADAME MATA VIDAL

A MES SŒURS ET A MES FRÈRES

A Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté
de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait ce grand honneur de
présider cette thèse.

SUR QUELQUES PROPRIÉTÉS
THÉRAPEUTIQUES
de
L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE

L'acide acétyl-ortho-crésotique a été découvert par deux professeurs de la Faculté de Médecine de Lille, les professeurs G. Carrière, professeur de clinique médicale infantile, et le professeur E. Gérard, professeur de pharmacologie.

Ces derniers, dans plusieurs travaux publiés dans la presse scientifique, dans des communications dans les Sociétés savantes, dans des thèses de Lille inspirées dans leurs services, ont montré la composition chimique de ce produit et ses propriétés thérapeutiques, en particulier dans les rhumatismes articulaires, aigus et chroniques.

Il nous a semblé, en raison de la composition de ce produit, qu'on pouvait en attendre encore d'autres actions, action analgésique déjà indiquée par Carrière et Gérard, action antiseptique, anti-infectieuse analogue à celle des salicylates, ainsi que le professeur Vincent les a signalées dans diverses communications.

Nous avons donc limité notre expérimentation d'une part à l'étude de l'action de l'acide acétyl-ortho-crésotique dans les névralgies intercostales et les points de côté chez les tuberculeux en particulier ; d'autre part à l'action du même produit dans l'infection grippale. Cette dernière étude que nous n'osions de prime abord entamer, nous a été singulièrement facilitée par la recrudescence de la grippe au début de l'an-

née 1929. Elle nous a permis de recueillir un nombre de cas suffisants pour nous permettre de donner une opinion autorisée sur la valeur thérapeutique du produit.

*
* *

L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE

Sa constitution chimique.

Bien que notre contribution à l'étude de ce produit soit uniquement d'ordre clinique et thérapeutique, nous croyons cependant utile de rappeler brièvement, d'après le professeur Gérard, la constitution de cet acide.

L'acide acétyl-ortho-crésotique répond à la formule :

$$\begin{array}{l} O\ C\ O - C\ H\ 3 \\ \quad (6) \end{array} \quad \begin{array}{l} \diagup\!\diagdown \\ \diagdown\!\diagup \end{array} \quad \begin{array}{l} C\ 6\ H\ 3\ G\ C\ O\ 2\ H \\ C\ H\ 3 \qquad\qquad (1) \\ (2) \end{array}$$

Il dérive, par acétylation, d'un des nombreux isomères de l'acide crésotinique : l'acide orthocrésotinique ; il cristallise en très beaux cristaux aiguillés, brillants, très peu solubles dans l'eau, mais très solubles dans l'alcool.

Il est très peu toxique, son coefficient de toxicité, pour le lapin, est de 1 gr. 40 par kilogramme de poids vif ; à cette dose, la mort de l'animal par paralysie du cœur ne survient qu'au bout de quarante-cinq heures.

Son élimination s'effectue très rapidement ; au bout de deux heures après l'ingestion, l'élimination par les urines est déjà très nette et, au bout de vingt-quatre heures, elle est complètement terminée. C'est là une des raisons pour lesquelles ce médicament peut être donné sans inconvénient à des doses même élevées, aucun danger d'accumulation n'étant à craindre.

L'expérimentation clinique a montré par de nombreuses

observations que l'acide acétyl-ortho-crésotique ne provoque pas de phénomènes d'intolérance, comme le salicylate de soude, et, d'autre part, qu'il possède sur l'aspirine de grands avantages au point de vue de son innocuité sur l'appareil digestif. Il ne provoque aucun malaise ni douleur d'estomac, ce qui s'explique par ce fait que sa dissociation presque nulle dans l'estomac ne se fait que dans l'intestin au contact des sécrétions alcalines. C'est là seulement que se libère, d'une façon graduelle et continue, de l'acide ortho-crésotique physiologiquement actif. (Carrière et Gérard.)

Ainsi constitué, l'acide acétyl-ortho-crésotique est donc un homologue supérieur de l'acide salicylique. Il était donc vraisemblable « a priori » qu'il jouirait des mêmes propriétés thérapeutiques. L'expérience a montré qu'en effet on retrouvait ces propriétés dans le nouveau corps, mais avec, en plus, des avantages non négligeables.

Il fallait s'y attendre si l'on veut bien se souvenir que la toxicité des composés phénoliques est d'autant moindre qu'on s'élève dans la série des homologues. En même temps, les propriétés antiseptiques sont également plus grandes.

L'acide crésotique, après acétylation, donne donc, et l'expérimentation clinique l'a prouvé, un produit moins toxique, plus antiseptique que l'acide salicylique et que l'aspirine.

Au point de vue de ses *propriétés physiques et chimiques*, l'acide acétyl-ortho-crésotique se présente sous l'aspect de beaux cristaux aiguillés et brillants, très peu solubles dans l'eau. Cette solubilité est d'environ 0 gr. 40 % à la température de 17°.

Cet acide est très soluble dans l'alcool à 95°. Il est également très soluble dans l'éther, le chloroforme, l'acétone, etc., etc...

La toxicité de l'acide acétyl-ortho-crésotique est très faible, ainsi qu'il résulte d'expériences faites par M^lle^ Notre-

Dame sur les animaux. Le coefficient de toxicité est d'environ 1 gr. 41 pour une unité de poids animale.

Ces deux propriétés : toxicité moindre, pouvoir antiseptique plus grand, méritaient donc de retenir notre attention.

Notre expérimentation clinique a confirmé ces notions ainsi que nous allons maintenant le montrer.

*
* *

PROPRIÉTÉS ANTISEPTIQUES DES SALICYLATES

Au cours d'expériences de laboratoire, le professeur Vincent a eu l'occasion de constater l'action antitoxique et antimicrobienne remarquable du salicylate de soude, qui était certes connue, mais qui n'avait pas encore été précisée d'une façon aussi scientifique.

Voici les indications données à l'Académie de Médecine par le professeur Vincent (10 juillet 1928). Les propriétés thérapeutiques du salicylate de soude s'expliquent, dit-il, par son action antitoxique réelle sur les toxines tétanique, diphtérique, colibacillaire, sur celle du bacille œdématien et du vibrion septique.

Dans le phénomène de la neutralisation des toxines microbiennes, le salicylate de soude agit, pour le professeur Vincent, par son ion salicylique. C'est ce dernier qui se fixe sur l'élément toxique.

Le salicylate de soude possède également une action antiseptique réelle sur certains microbes, tels que le bacille typhique, paratyphique, le colibacille, le bacille diphtérique, le pyocyanique, le staphylocoque, le streptocoque, etc., etc... Le salicylate de soude, enfin, atténue la virulence de certains germes pathogènes. Il fait fléchir la fièvre et, indépendamment de son action analgésique, il rend le sujet plus apte à se défendre contre le germe pathogène.

« Du reste, tandis que la toxine tétanique a un pouvoir énergique de répulsion pour les leucocytes, j'ai constaté que la toxine salicylée a une action chimio-toxique positive moyenne pour ces cellules. »

J'ai voulu savoir, poursuit le professeur Vincent dans cette communication, si le salicylate de soude n'aurait pas quelques qualités antiseptiques. A un centimètre cube d'émulsion faiblement louche de divers microbes, on a ajouté I, II, V, X... gouttes de solution saturée de salicylate de soude. La pilette distributrice jaugeait 24 à 25 gouttes au centicube. Le mélange était agité, puis porté à 38°. On ensemençait une goutte du mélange après vingt-quatre heures et quarante-huit heures de contact.

Les résultats observés après vingt-quatre heures ont été les suivants :

Quantité de salicylate de sodium ajoutée à l'émulsion microbienne	NATURE DU MICROBE ÉPROUVÉ												
	b. typique	b. paratyphique A	b. paratyphique B	b. coli	b. diphtérique	b. d'Hoffman	b. coli communis	b. pyocyanique	streptocoque	entérocoque	St. pyog. aureus	St. pyog. albus	b. perfringens
I gouttes.....	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
II gouttes.....	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	
III gouttes.....													
IV gouttes.....													

Il résulte de ces essais que le salicylate de soude possède une influence bactéricide qui ne saurait évidemment se comparer à celle des antiseptiques forts ou de moyenne valeur, mais qui, cependant, se rapproche de ces derniers et n'est pas négligeable.

Cette action bactéricide non douteuse jointe à son action antitoxique permet à l'organisme qui en est imprégné de mieux se défendre contre les infections. A ce titre, il semble donc que, en tenant compte naturellement des contre-indications habituelles, il y a intérêt à donner le salicylate de soude au début des infections et des états toxi-infectieux. » (Professeur Vincent.)

*
* *

COMMENT DONNER LE SALICYLATE DE SOUDE DANS LES INFECTIONS

Ainsi que le disait plus haut le professeur Vincent, pour donner le salicylate de soude, il faudra naturellement tenir compte des contre-indications habituelles de ce médicament. Or, si le salicylate de soude possède des propriétés thérapeutiques considérables qui en font l'un des médicaments capitaux de notre arsenal thérapeutique, il possède également des inconvénients qui ont, depuis sa découverte ou presque, incité les thérapeutes et les chimistes à chercher des dérivés moins toxiques tout en étant aussi actifs.

On sait que la synthèse de l'acide salicylique fut réalisée pour la première fois par Kolbe et Lanterman en 1868. Il existe des dérivés de l'acide salicylique, mais seul l'ortho possède des propriétés thérapeutiques. Mais l'acide salicylique de synthèse est souvent impur. Il peut renfermer divers produits d'oxydation des phénols.. Ces impuretés augmentent dans une proportion notable la toxicité de l'acide salicylique.

Toxicité du salicylate de soude.

Plus on s'élève dans le règne animal, plus la toxicité est faible. Les animaux de petite dimension sont toujours plus impressionnés que les grands animaux de la même espèce. Chez l'homme, la toxicité est variable.

Nous ne possédons que peu de cas d'intoxication mortelle. On cite des cas où l'absorption en une seule fois de 25 à 30 grammes de salicylate de soude n'a pas été suivie de mort.

D'autre part, des doses de 8 à 10 grammes administrées en plusieurs fois en vingt-quatre heures ont pu amener des accidents assez graves sans qu'il y eut de contre-indication à l'emploi de ce médicament. L'albuminurie, quelle qu'en soit la provenance est toujours une contre-indication absolue et, dans ces conditions, la toxicité de l'acide salicylique augmente beaucoup en raison de sa non-élimination.

Si l'on veut donner du salicylate de soude au début d'une infection on devra donc s'assurer de l'état des reins. Or, on sait que l'albuminurie est très fréquente au début de toutes les maladies fébriles.

Si l'on passe outre on pourra donc, même avec des doses relativement faibles, observer des troubles traduisant l'intoxication de l'organisme ou plutôt son imprégnation par les salicylates. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'on pourra observer les symptômes de l'intoxication aiguë, mais on notera presque toujours des bourdonnements d'oreilles, les malades se plaindront de surdité, etc... Par contre, on notera en même temps un abaissement de la température plus ou moins marqué. Il faut toujours surveiller le cœur en cas de chute brusque de la fièvre.

Il est fréquent de noter également chez ces malades, et ce très rapidement, des troubles digestifs dus à l'action de l'acide salicylique sur les muqueuses. A petites doses, le

salicylate de soude provoque une excitation de la sécrétion gastrique, mais des doses répétées ou fortes déterminent au contraire une inhibition sécrétoire après une excitation passagère.

Aux doses thérapeutiques, le salicylate de soude n'exerce pas d'action nocive appréciable sur l'appareil circulatoire. Par contre il irrite le rein et, si les urines sont assez abondantes au début, elles vont en diminuant si l'administration du médicament est trop prolongée. Les sécrétions biliaire et sudorale sont excitées sous l'influence du salicylate de soude. On sait que cette propriété d'excitation de sécrétions biliaires est utilisée dans le traitement de l'ictère catarrhal.

En somme, si le salicylate de soude possède des propriétés thérapeutiques indiscutables, son emploi est souvent bridé par son action légèrement toxique sur le rein, par le fait que bien des malades le supportent mal et par les troubles digestifs qu'il ne tarde pas à provoquer dès qu'il est employé régulièrement.

D'où l'idée de tout temps présente à l'esprit des chercheurs de trouver parmi les corps voisins ou les dérivés de l'acide salicylique un corps qui tout en ayant les mêmes propriétés serait plus maniable et moins toxique.

*
* *

PEUT-ON SUBSTITUER D'AUTRES DÉRIVÉS DE L'ACIDE SALICYLIQUE AU SALICYLATE DE SOUDE?

On sait que c'est en 1874 qu'un médecin écossais, Maclagun, envisageant le rhumatisme articulaire aigu comme une maladie des lieux humides, eut l'idée d'en chercher le remède dans l'écorce de saule, qui croît sur les bords des étangs. Il obtint un produit, la salicine, et, avec ce pro-

duit, il eut des résultats thérapeutiques analogues à ceux de la quinine dans les fièvres paludéennes. Continuant des recherches dans le même sens, Buss et Striker obtinrent des résultats encore plus nets avec l'acide salicylique.

Senator montra alors que dans la salicine le produit actif était l'acide salicylique, confirmant en somme les résultats de Buss et Stricker. L'acide salicylique étant à peu près insoluble dans l'eau, Senator proposa alors de lui substituer le salicylate de soude, peut-être un peu moins actif, mais d'un maniement plus facile. C'est Germain Sée qui, en 1877, introduisit le salycilate de soude dans la thérapeutique en France. Depuis cette époque et pendant de longues années, le salycylate de soude a été le seul médicament des états rhumatismaux. Par ailleurs, son action n'était utilisée que dans ces états à l'exclusion des autres maladies aiguës.

Depuis cette époque les idées ont évolué, d'une part au point de vue des indications de la médication salicylée, d'autre part au point de vue du choix du dérivé de l'acide salicylique à employer.

Le salicylate de soude a été employé dans le rhumatisme articulaire aigu, affection vis-à-vis de laquelle la médication salicylée conserve son action quasi-spécifique. Il a été également employé dans les rhumatismes infectieux avec des résultats divers. On l'a également employé dans le rhumatisme chronique. Mais dans ces affections les résultats sont loin d'avoir la constance qu'ils ont dans le rhumatisme aigu. On a encore employé le salicylate de soude à petites doses dans les affections hépathiques, chez les malades atteints d'épanchements pleuraux, etc. ; et, tout récemment, à l'Académie de Médecine, le professeur Vincent a rapporté les résultats de ses expériences sur la valeur antitoxique et antimicrobienne remarquable du salicylate de soude dont nous parlions dans le premier chapitre de ce travail.

Ceci nous amène à envisager le deuxième élément du problème : le choix du dérivé salicylé.

Nous avons dit plus haut que son manque de solubilité avait fait abandonner l'acide salicylique et nous avons longuement étudié dans le deuxième chapitre tous les inconvénients de la médication salicylée que nous ne répéterons pas ici pour ne pas tomber dans les redites. Mais est-ce à dire que la médication salicylée est à rejeter ? Il n'est pas douteux qu'il existe des contre-indications à la médication et que, comme pour tous les médicaments actifs, il faut agir avec prudence et en surveillant régulièrement le malade. Mais de même qu'il serait insensé de refuser une injection de sérum antidiphtérique à un sujet atteint d'angine blanche suspecte dans la crainte d'une éruption sérique, de même il serait non moins insensé de refuser l'emploi de la médication salicylée par crainte des phénomènes d'intolérance.

La sagesse commande au contraire de persévérer dans une voie qui s'est montrée favorable et, reprenant la même comparaison que ci-dessus, de même qu'on a cherché et trouvé un sérum antidiphtérique désalbuminé et une antitoxine diphtérique, de même on a d'abord trouvé l'aspirine, puis à un degré de plus l'acide *acétyl-ortho-crésotique*. Ainsi que le fait en effet remarquer H. Barth, si le malade ne peut tolérer le salicylate de soude, on doit avoir recours à l'aspirine ou acide acétyl-salicylique. On sait que ce médicament est insoluble en milieu acide et qu'il n'est absorbé que dans l'intestin. Bien que très voisin du salicylate de soude, il a cependant une action un peu différente et un de ses inconvénients est de provoquer des sueurs profuses qu'on a essayé de combattre en associant à l'aspirine un peu de caféine dans la proportion de 1 centigramme de caféine pour 50 centigrammes d'aspirine.

Quoique mieux toléré que le salicylate de soude, l'acide acétyl-salicytique offre donc d'autres inconvénients. Par ailleurs, il ne semble pas avoir une action aussi rapide dans les formes aiguës fébriles.

Poursuivant des recherches sur cette question, le professeur Gérard, de la Faculté de Médecine de Lille, a obtenu, en partant d'un des nombreux isomères de l'acide crésotique, un nouveau produit, l'acide acétyl-ortho-crésotique, qui a toutes les propriétés du salicylate de soude, mais qui, fait important, est très bien supporté par l'organisme, peut être donné à des doses bien supérieures à celles du salicylate de soude et qui s'élimine très rapidement en vingt-quatre heures au plus. Ce dernier avantage est considérable, car il supprime en grande partie les craintes d'accumulation dans l'organisme.

Le professeur Carrière, de la Faculté de Lille a, à son tour, étudié les propriétés thérapeutiques de ce produit et son expérimentation date maintenant de plusieurs années. Elle a été confirmée par de nombreux auteurs.

Voici ses conclusions sur les propriétés et les indications thérapeutiques de l'acide acétyl-ortho-crésotique. Il présente, dit-il, le grand avantage de ne jamais provoquer de douleurs gastriques ni d'irriter l'intestin. Il résulte, en effet, d'expériences très rigoureusement contrôlées, que ce produit ne libère l'acide acétique au contact du liquide stomacal qu'au bout de dix-huit heures, alors que l'acide acétyl-salicylique (aspirine) se dissocie au bout de deux heures.

Cette différence dans la dissociation explique son innocuité absolue lors de son passage dans l'estomac. Ce médicament ne donne jamais non plus de maux d'estomac, de bourdonnements d'oreilles, de maux de tête ni de transpirations abondantes.

L'acide acétyl-ortho-crésotique, dit le professeur Carrière, est amené à remplacer partout le salicylate de soude.

On voit donc, à la lumière de ces travaux et aussi à la suite de ceux du professeur Vincent, quelle va pouvoir être l'étendue des indications de ce nouveau corps chimique.

Action antirhumatismale aussi bien dans le rhumatisme

articulaire aigu que dans le rhumatisme chronique ; action antinévralgique ; douleurs fulgurantes, points de côté des tuberculeux, migraine, lumbago, douleurs articulaires et enfin dans la grippe et dans tous les états névralgiques ou fébriles qui marquent le début des maladies infectieuses.

Limitant, ainsi que nous l'exposions au début de ce travail, notre expérimentation thérapeutique, nous étudierons seulement ici la valeur thérapeutique de l'acide acétyl-ortho-crésotique dans les névralgies thoraciques et le point de côté des tuberculeux, et au début de l'infection grippale.

*
* *

ACTION DE L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE SUR LES POINTS DE CÔTÉ DES TUBERCULEUX

Le point de côté des tuberculeux pulmonaires est un symptôme assez banal qui apparaît souvent d'une façon passagère à l'occasion d'une poussée évolutive. Mais assez souvent aussi le point de côté est persistant, il peut alors être dû à une irritation permanente, de la plèvre, pleurodynie, et dans certains cas il est provoqué après le début d'une pleurésie aiguë séro-fibrineuse. Toutes les lésions pleuro-pulmonaires peuvent du reste chez les tuberculeux provoquer des points de côté plus ou moins intenses et plus ou moins durables.

Dans sa thèse de Lille, le docteur Louis Serre a déjà attiré l'attention sur le traitement de ces points de côté par l'acide acétyl-ortho-crésotique.

Beaucoup de tuberculeux, dit-il, souffrent de façon durable de leur côté, quelquefois même en permanence. Chez eux, la douleur est vive, incessante de jour et de nuit, exaspérée par la toux, les efforts, le moindre choc sur la paroi thoracique ; elle suffit à interdire tout travail et condamne

à l'immobilité des sujets dont l'état peut par ailleurs être satisfaisant. Dans ces formes douloureuses de la tuberculose, il s'agit le plus souvent de reliquat cicatriciel de vieilles lésions pleurales avec adhérences et frottements multiples, ou bien encore de tuberculose pleuro-pulmonaire active à forme de cortico-pleurite. Dans d'autres cas moins fréquents, mais beaucoup plus bénins, la maladie procède par poussées successives de pleurite douloureuse, séparées par des intervalles de rémission plus ou moins complète et, fait très important, ces poussées peuvent se répéter pendant des années entières sans que l'état général du sujet paraisse en être troublé. Ces tuberculeux-là souffrent, mais ne meurent pas ; ils ne deviennent jamais des phtisiques et finissent presque toujours par guérir. C'est cette forme particulièrement favorable de tuberculose qui a été individualisée par l'école lyonnaise sous le nom de pleurite à répétition.

Les points de côté des tuberculeux semblent être restés jusqu'ici rebelles à la thérapeutique et la multiplicité des traitements, successivement proposés contre eux, suffit à souligner leur inefficacité.

Les uns, tels que l'aspirine, l'antipyrine, la phénacétine, sont peu efficaces et inconstants dans leur action ; les autres, tels que de puissants hynoptiques de la série barbiturique ou l'opium, exercent une action bien réelle sur la douleur, mais ne peuvent être administrés de façon prolongée sans faire courir au patient des risques d'intoxication.

Dès le début des travaux sur l'acide acétyl-ortho-crésotique, on s'aperçut qu'il donnait des résultats véritablement parfaits dans le traitement des névralgies intercostales et des douleurs thoraciques des tuberculeux. MM. Carrière et Gérard écrivaient : « Qu'il s'agisse d'adhérences anciennes, de poussées subaiguës, de pleurites récentes, la médication calme en quelques jours ces douleurs qui sont habituellement très rebelles à la thérapeutique. »

Depuis l'expérience a été étendue, et le produit a été employé chez de très nombreux tuberculeux.

Les observations que nous avons pu recueillir sur ce sujet sont très nombreuses et toutes se présentent à peu près de la même façon : un tuberculeux, à l'occasion d'une poussée évolutive, même légère, éprouve une douleur thoracique ayant le type du point de côté susceptible même de faire penser à un point de pleurésie. Cette douleur thoracique est plus ou moins étendue, gêne même la respiration, empêche souvent de se coucher sur le côté souffrant et provoque de l'insomnie. De tels accès de douleurs thoraciques s'accompagnent souvent d'une légère température. L'auscultation ne donne guère que quelques râles ou quelques frottements au niveau de la zone douloureuse.

Dans ce cas, l'acide acétyl-ortho-crésotique, donné à la dose généralement suffisante de 2 à 3 grammes par jour, provoque d'abord un soulagement immédiat, puis la disparition de la douleur en même temps que l'état général s'améliore dans un sentiment d'euphorie.

Il semble même que le médicament exerce ici une action antithermique car, dans la plupart des cas, son emploi coïncide avec une baisse de température.

Dans d'autres cas, il s'agit d'un malade ancien pleurétique, avec adhérences pleurales très douloureuses. Là, les douleurs sont infiniment plus rebelles et plus tenaces que dans le cas précédent ; cependant l'acide acétyl-ortho-crésotique agit très vite pour calmer la douleur et provoquer sa suppression complète après quelques jours de traitement.

Nous avons vu des malades souffrant de points de côté extrêmement douloureux, procédant souvent par paroxysmes, en relation avec de vieilles adhérences, et que ce produit à la dose de 2 à 3 grammes par jour en moyenne faisait cesser en vingt-quatre heures. « Hier encore, disait un malade, je ne pouvais pas bouger dans mon lit, ni me

coucher sur le côté, aujourd'hui, je peux m'asseoir et me remuer sans éprouver aucune douleur. »

Voici, à l'appui de ces constatations, quelques observations cliniques, les unes personnelles, les autres empruntées à divers travaux antérieurs.

Et, tout d'abord, des observations recueillies à la Clinique Saint-Sauveur, de Lille, par les promoteurs de la méthode, les professeurs Carrière et Gérard :

« ...Mais là où le médicament s'est montré surtout intéressant,. c'est dans le traitement des douleurs thoraciques des tuberculeux. Qu'il s'agisse d'adhérences pleurales anciennes, de poussées subaiguës ou de pleurites récentes, le résultat a été parfait. La médication calme en quelques jours ces douleurs qui sont habituellement très rebelles à la thérapeutique. ». (Carrière et Gérard).

Les observations ci-dessous en sont la confirmation :

Obs. 1. — S... M..., 48 ans. *Bacillose pleuro-pulmonaire* très discrète, forme bénigne évoluant sous l'aspect clinique de la pleurite à répétition. Etat général assez bon. La malade a été traitée au cours d'une petite poussée évolutive de pleurite.

Le 15 novembre, température vespérale 38°2, petit foyer de frottements récemment apparus et douleur thoracique vive à la base gauche. La nuit précédente a été très mauvaise, agitation, insomnie douloureuse. Un cachet de 0 gr. 50 d'acide acétyl-crésotinique pris à 20 heures, procure la sédation complète de la douleur avec un sommeil calme et paisible.

Le lendemain, 16 novembre, un cachet de 0 gr. 50 d'aspirine pris dans les mêmes conditions ne produit aucun résultat.

Les jours suivants, la malade continue l'acide acétyl-crésotinique à la même dose et se trouve très soulagée. Les nuits sont excellentes. Le réveil est agréable et ne s'accompagne d'aucune céphalée.

Obs. 2. — Del... Homère, 50 ans. *Adhérences pleurales* de la base gauche consécutives à une pleurésie séro-fibrineuse datant de 1924.

Ce malade se plaint le 12 décembre de douleurs thoraciques très vives avec insomnie et légère élévation thermique. Les deux jours suivants on lui donne chaque soir un cachet de 0 gr. 50 d'acide acétyl-ortho-crésotique vers 20 heures. Dès le premier soir, la dou-

leur thoracique disparaître, pour ne plus reparaître, et le malade dort très bien. La médication est cessée et la névralgie ne reparaît pas. La tolérance gastrique est bonne, pas de transpiration.

Obs. 3. — Baz... Berthe, 47 ans. *Douleurs thoraciques* persistantes en rapport avec des lésions discrètes de sclérose pulmonaire gauche consécutive à une bacillose bénigne et d'évolution favorable.

Elle entre à l'hôpital au cours d'une poussée de pleurite douloureuse avec oscillations thermiques entre 37° et 38° et une céphalée assez vive. Les douleurs thoraciques occupent presque tout le côté gauche de la poitrine et revêtent l'aspect de douleurs en placard.

Du 25 novembre au 3 décembre, on donne chaque soir, vers 18 heures, un cachet de 0 gr. 50 de l'acide acétyl-ortho-crésotique. Dès le premier jour de traitement, la malade ressent un soulagement très appréciable : les douleurs thoraciques sont très atténuées et le sommeil revient alors qu'il avait complètement disparu depuis quinze jours Le mal de tête disparaît totalement. La médication a provoqué un peu de transpiration.

Obs. 4. — Ernest D..., 51 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale, avec pneumothorax spontané du côté droit datant d'un mois. Mauvais état général. Température oscillant entre 38° et 39°. Se plaint d'insomnie persistante et d'une céphalée très forte qui ne lui laisse presque aucun répit. Pas de douleurs thoraciques.

On donne chaque jour au malade pendant cinq jours consécutifs un cachet de 0 gr. 50 de l'acide acétyl-ortho-crésotique. Dès le premier soir, la céphalée disparaît et le lendemain le malade nous dit avoir bien dormi. Cette amélioration persiste pendant toute la durée du traitement. Bien que l'état général reste mauvais, le malade présente, du fait de cette amélioration, une véritable euphorie.

A noter que le malade déclare qu'il prenait régulièrement avant son entrée à l'hôpital des cachets d'aspirine ou de calmine qui ne le soulageaient pas aussi bien et provoquaient des douleurs d'estomac. Pas de transpiration.

Observation Personnelle

Obs. 5. — Jeanne F., 35 ans. Dactylo. Malade depuis deux ans. Infiltration bilatérale des deux sommets des poumons. Fièvre se maintenant entre 38° et 38°9 chaque jour. Pouls à 86. Se plaint de douleurs thoraciques particulièrement du côté droit qui se produisent lors des grands mouvements de respiration, à l'occasion de la toux également. Le point de côté est nettement localisé du côté droit sur la ligne axillaire. Il n'y a pas d'irradiations. La pression de la peau n'est pas très douloureuse. Il n'y a pas de points dou-

loureux intercostaux. A l'auscultation, pas de frottements pleuraux à ce niveau. On donne le premier jour, matin et soir, un cachet de 0 gr. 50 d'acide acétyl-ortho-crésotique. La malade qui ne pouvait prendre de l'aspirine et qui, de ce fait, redoutait ce nouveau médicament, nous déclare, le lendemain, qu'elle souffre un peu moins de son côté, mais elle est surtout étonnée de ne pas avoir eu mal à l'estomac. Elle accepte, de ce fait, de continuer la médication. On donne donc, les jours suivants, un cachet matin et soir. Dès le quatrième jour la douleur a disparu, la malade respire plus facilement; elle n'est plus réveillée la nuit par ses douleurs thoraciques. On interrompt le traitement, les douleurs réapparaissent trois jours après. Nouvelle prise, matin et soir, de 0,50 centigrammes. La douleur se calme très vite. Comme le médicament est bien supporté, on le continue régulièrement. Pas de troubles digestifs, au contraire, la malade étant calmée au point de vue douleur, dormant mieux, finit par mieux s'alimenter et reprend du poids. Pas de modifications à l'auscultation des poumons. Au bout de vingt jours, on cesse le médicament, la douleur ne réapparaît pas. Elle n'avait pas reparu quinze jours après.

Obs. 6. — M... A..., 45 ans. Atteint de bronchite chronique depuis plusieurs années. Exerce la profession de terrassier, mais travaille très irrégulièrement. Etat général assez satisfaisant. Pas de fièvre. A l'auscultation, on trouve de signes de sclérose pulmonaire du sommet gauche avec sur toute l'étendue du poumon droit, des signes de bronchite chronique. Périodiquement le malade est pris de crises de dyspnée asthmatiforme avec douleurs dans le côté gauche. Plusieurs fois, il a été nécessaire de faire une injection de morphine pour calmer la douleur. Un traitement consistant en digitaline et belladone l'aurait calmé quelquefois. Expectoration mousseuse abondante. A l'examen bactériologique : quelques B. K.

A l'occasion d'une de ces crises de dyspnée, nous sommes appelés en remplacement du médecin habituel. Nous ordonnons d'emblée un gramme d'acide acétyl-ortho-crésotique en un cachet. Nouveau cachet de un gramme le soir. Le malade, dès le premier cachet, sent nettement, dit-il, que la douleur est moins vive. Dès le lendemain, après la prise de 3 grammes en trois fois, la douleur a disparu. Le malade est soulagé. Il reprend ses occupations. Revu quelques mois après, il nous signale qu'il a eu deux autres crises qui se sont également calmées rapidement avec le même traitement.

Obs. 7. — Joseph M..., 48 ans. Plombier. Tuberculose avancée, bilatérale avec caverne sous claviculaire du côté droit. Mauvais état général, pouls très rapide. Fièvre hectique. Alimentation gênée par une toux émétisante presque permanente Se plaint de douleurs

thoraciques bilatérales, à sièges variables. Réclame des « piqûres ». Avant de faire de la morphine, on tente de calmer les douleurs thoraciques avec l'acide acétyl-ortho-crésotique. Le premier cachet de un gramme est vomi presque aussitôt au milieu d'une quinte de toux. On en donne un autre immédiatement : il est conservé. Autre cachet le soir, qui est gardé. Pas de soulagement appréciable, dit le malade. On continue le deuxième jour en donnant 3 grammes en trois fois. Légère amélioration. 3 grammes chaque jour pendant huit jours. Le cinquième jour, la température paraît diminuer un peu, mais ce qui est le plus typique c'est la diminution, puis la disparition des douleurs thoraciques sans signes d'intolérance gastrique.

A signaler que l'état pulmonaire ne s'est pas modifié. Cependant il y a une légère baisse de la fièvre et une reprise de l'appétit.

Obs. 8. — Marguerite G..., 34 ans, dactylographe. Atteinte depuis plusieurs années de tuberculose pulmonaire à tendance fibreuse. Présente depuis cinq ans en particulier des lésions discrètes du poumon droit sans signes d'auscultation nets, mais avec poussées fébriles intermittentes et expectoration bacillifère également intermittente avec 5 à 10 bacilles par champ microscopique.

En octobre 1928, à la suite d'une grippe, apparition d'une foyer de congestion pulmonaire de la base gauche avec fièvre élevée, dyspnée, insommie, transpirations abondantes. Cette congestion s'atténue peu à peu, les signes locaux et généraux disparaissent, puis tout à coup la malade ressent dans la même région un point de côté violent sans qu'il y ait élévation de la température. A l'auscultation, on note à ce niveau quelques frottements pleuraux. Pas de matité ni d'abolition de la respiration. On porte le disgnostic de pleurite de la base gauche. Le point de côté persiste, la malade ne dort plus guère, elle devient nerveuse, demande instamment qu'on la calme. Successivement, on applique des cataplasmes sinapisés, des pointes de feu, on fait des frictions térébenthinées. Pas de résultats durables. On ordonne alors, matin et soir, 0,50 centigrammes d'acide acétyl-ortho-crésotique. Pas de résultats le premier soir, mois dès le lendemain, la douleur a nettement diminué. Le troisième jour elle a disparu. Craignant, par expérience, un retour offensif, on continue la médication pendant dix jours. Pendant cette période on continue également le traitement local. La malade reprend vite des forces. Elle dort. L'appétit revient. Lorsqu'on cesse la médication, il n'existe plus que quelques très légers frottements. La respiration est à peu près normale. La douleur est nulle.

Obs. 9. — Léon B..., 49 ans, manœuvre, Alcoolique invétéré, tuberculose évolutive bilatérale avec caverne sous-claviculaire droite.

Fièvre à larges oscillations. Pouls rapide. Se plaint d'une douleur thoracique qu'il localise à toute la face antérieure de l'hémithorax droit. Insomnie. Cauchemars. Pensant que tous ces troubles sont de nature éthylique, on donne de l'alcool au malade sous forme de Potion de Todd. Par de modifications appréciables. Le sujet déclare qu'il souffre toujours autant, surtout la nuit et cette insomnie qui en résulte l'épuise.

Avant d'en arriver à la morphine, on essaie l'acide acétyl-ortho-crésotique à hautes doses. D'emblée on donne un gramme matin et soir. Le lendemain, le malade déclare qu'il a mieux dormi et qu'il souffre un peu moins. Le lendemain, on donne seulement, 0,50 centigrammes matin et soir, le malade se plaint un peu plus ; il paraît donc sincère dans ses déclarations. On continue alors à la dose de un gramme matin et soir. Au bout de trois jours, l'amélioration est réelle et est signalée par l'entourage Le malade dort la nuit. Il s'alimente mieux, ne souffre presque plus.

On cesse le médicament au bout de quinze jours. Très rapidement en quatre en cinq jours, les douleurs thoraciques réapparaissent. Huit jours après, au cours d'une quinte de toux, le malade fait une Hémoptysie considérable et meurt.

Obs. 10. — Louise V..., 14 ans, écolière, au tempérament lymphatique, se plaint perpétuellement de douleurs dans les deux côtés, dans le dos dit-elle. Comme par ailleurs, elle est pâle, qu'elle a peu d'appétit, les parents viennent consulter. Antécédents hérédo-syphilitiques. Aspect chétif. Pas de déformation de la colonne vertébrale. A l'auscultation petit souffle hilaire d'adénopathie trachée-bronchique confirmé par la radio qui montre une adémopathie bilatérale non calcifiée en général.

On a fait des frictions toniques, on a essayé d'un corset de maintien. Pas de résultats appréciables, l'enfant déclare qu'elle souffre toujours. On a donné de l'aspirine et obtenu un résultat, mais avec des transpirations abondantes et aussi très rapidement des troubles gastriques. On essaie alors l'acide acétyl-ortho-crésotique, à la dose de 0,50 centigrammes matin et soir avec une grande tasse de tisane chaude. Pas de transpirations, pas de troubles digestifs. Amélioration très nette des douleurs thoraciques. La petite malade reprend confiance. Elle recommence à jouer avec ses camarades. On institue alors un traitement par les rayons ultra-violets. L'état général s'améliore de plus en plus. On cesse alors le médicament. Les douleurs n'avaient pas reparu lorsque nous avons revu la petite malade environ trois mois après.

*
* *

L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE DANS LE POINT DE COTÉ DES TUBERCULEUX

L'acide acétyl-ortho-crésotique agit également dans le *point de côté des pleurétiques.*

Au cours de notre expérimentation, il ne nous a pas été donné de pouvoir en faire l'expérience personnellement. Nous nous bornerons donc à rapporter une observation due à l'obligeance du docteur Serré.

Le point de côté dans la pleurésie est souvent très violent, il est toujours très douloureux, rendant la respiration extrêmement courte et pénible. Il empêche le sommeil et provoque un état nerveux très particulier bien connu de tous les cliniciens.

Devant l'importance de ce point de côté, les traités classiques de thérapeutique n'hésitent pas à conseiller l'injection de morphine, les ventouses, les sangsues.

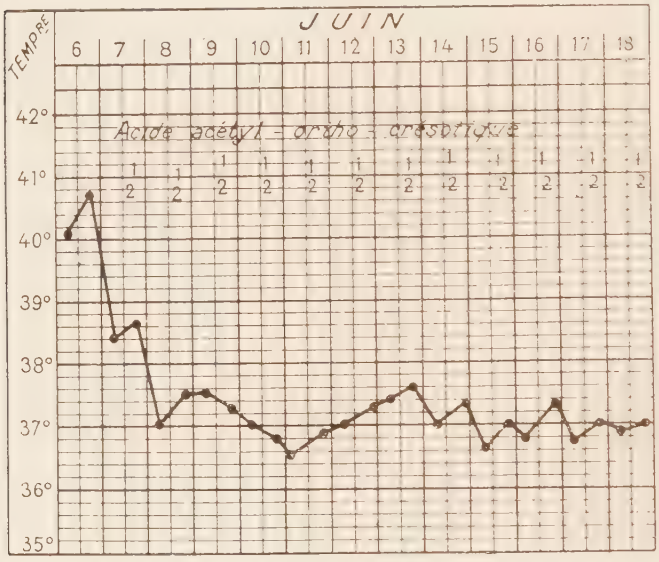
L'acide acétyl-ortho-crésotique, dit le docteur Serré, paraît avoir une action pour ainsi dire élective sur ce symptôme.

Voici, d'après ce même auteur, une observation qui est singulièrement démonstrative :

Obs. 11. — Céline Kin..., 21 ans, entre à l'hôpital le 6 juin 1926. Elle fut prise subitement trois jours auparavant, à la suite d'un refroidissement, de quelques vomissements, puis d'une violente douleur à la base du poumon droit s'irradiant dans la partie droite de l'abdomen. Cette douleur l'empêche de respirer et s'accompagne d'une toux légère.

On se trouve en présence d'une jeune fille de 21 ans, légèrement maigrie, les téguments sont hypercolorés, la température est à 40°, le pouls à 120. Le thorax est légèrement dévié à droite comme l'indique le signe du cordeau de Pitres. Les fosses sus-claviculaires et sous-claviculaires sont saillantes, il n'y a pas trace d'œdème de la paroi.

A la percussion, on note une légère submatité au sommet du poumon gauche en arrière, la sonorité est normale à la partie moyenne et à la base du poumon gauche. A droite, la sonorité est peu diminuée au sommet, légèrement augmentée à la partie moyenne; à la base du poumon on note une matité de bois. Les vibrations thoraciques paraissent normales dans toute la hauteur du poumon gauche; à droite, elles sont légèrement exagérées au sommet, abolies à la base.



A l'auscultation du poumon gauche, le murmure vésiculaire est normal, on ne perçoit aucun bruit pathologique surajouté. A droite, au sommet du poumon, la respiration est un peu rude. A la partie moyenne du poumon droit, au-dessus de la limite de matité, on entend un souffle doux lointain, inspiratoire et expiratoire, et quelques râles sous-crépitants. A la base droite, silence respiratoire.

Il existe de l'égophonie, de la pectoriloqui aphone.

Le signe du sou est positif au niveau de la zone de matité.

Une ponction exploratrice pratiquée à la base droite un liquide séro-purulent. L'examen cytologique y révèle la présence de polynucléaires en pycnose.

L'examen direct des crachats n'a pas permis de mettre en évidence le bacille de Koch.

A l'examen radioscopique, on trouve les signes d'épanchement de la base droite. La pointe du cœur bat dans la cinquième espace

intercostal gauche un peu en dehors mamelonnaire, le rythme du cœur est accéléré, mais on n'entend pas de bruits pathologiques.

Les urines sont chargées, hautes en couleur, contiennent des traces d'albumine, pas de sucre.

En résumé, c'est une malade qui entre à l'hôpital avec une pleurésie purulente, droite et point de côté abdominal extrêmement intense.

Après une nuit d'insomnie, le lendemain matin 6 juin, le siège de la douleur était remonté et nettement localisé à la base droite du thorax. La souffrance s'était encore accrue; la malade, immobilisée par la douleur, faisait des efforts pour retenir sa respiration. On prescrit immédiatement, à la visite du matin, une dose de deux grammes de l'acide acétyl-ortho-crésotique qui est absorbée dans la journée en quatre cachets. Le soir même, la malade déclare qu'elle est soulagée et respire plus librement. La nuit suivante est assez bonne, la malade peut dormir pendant six heures.

Le 7 juin et les jours suivants, on continue la médication à la même dose, l'amélioration va en s'accentuant. La température est tombée à 38° 5 le 7 à 37° le 8. Le 12 juin la malade ne souffre plus du tout. La température reste aux environ de 37°. On suspend l'acide acétyl-ortho-crésotique.

Le 16 juin on est obligé de donner à nouveau deux grammes de médicaments, les douleurs ont tendance à réapparaître.

Le 25 juin, la malade sort guérie.

A l'examen, il persiste une diminution de la sonorité et des vibrations à la base droite avec quelques frottements pleuraux à l'auscultation. Le signe du sou n'existe plus. La température est restée à la normale depuis le 18 juin.

Le pus de la plèvre ayant été trouvé stérile à la culture, on s'est abstenu de toute intervention. Cette pleurésie purulente aseptique a guéri sans ponction et sans drainage.

Une action assez curieuse spéciale semble-t-il à l'acide acétyl-ortho-crésotique est celle de faciliter le sommeil. Carrière et Gérard avaient déjà signalé ce fait à propos d'une observation que nous reproduisons ci-dessous. Nous en avons eu nous même confirmation au cours de notre expérimentation.

Nous ne pensons pas, du reste que l'acide acétyl-ortho-crésotique ait une action soporifique quelconque. Nous pensons plutôt que, en supprimant la douleur thoracique chez des sujets déprimés et très fatigués, elle ne s'oppose pas au sommeil, si l'on peut ainsi s'exprimer. Le malade ne souffrant plus s'endort, de même que le sujet qui a été atteint de colique hépatique ou néphrétique et chez lequel la douleur cesse brusquement s'endort profondément sans l'appoint d'aucun soporifique.

Voici l'observation de Carrière et Gérard :

Obs. 12. — Jules B..., 39 ans. Tuberculose pulmonaire, bilatérale à la période de ramollissement. Evolution fébrile. Etat général mauvais. Ce malade se plaint d'insomnie, mais ne souffre pas. Pendant cinq jours consécutifs, on lui donne un cachet de 0 gr. 50 d'acide acétyl-ortho-crésotique, le soir vers 20 heures Les nuits sont très bonnes, le réveil n'est marqué d'aucune sensation particulière. Le 14 novembre, on remplace l'acide acétyl-ortho-crésotique par 0,50 d'aspirine. Le malade ne dort pas.

On reprend ensuite la médication avec le même succès qu'antérieurement. Interrogé, il déclare nettement que l'acide acétyl-ortho-crésotique ne provoque chez lui aucune transpiration, ni aigreurs de l'estomac à l'inverse de ce qu'il éprouve chaque fois qu'il prend de l'aspirine. La médication n'a eu aucune action sur sa température.

Observation Personnelle

Obs. 13. — Robert B..., 18 ans, employé de banque. Est pris subitement d'une élévation de température à 40°. On porte le diagnostic de grippe d'autant qu'il existe de la céphalée, un peu de rougeur des amygdales et une courbature généralisée. Le lendemain, hématurie, à type de l'hématurie totale. Sang dans les trois verres. Pas de pus. Pas de douleurs rénales ni vésicales. Cette hématurie s'arrête très rapidement. Pendant trois à quatre jours, les urines restent foncées, bouillon sale, puis reprennent leur coloration normale. Pendant le même temps, deux jours après le début fébrile, le malade est pris d'un violent point de côté dans le côté gauche. A l'auscultation, diminution, puis disparition du murmure vésiculaire, matité, égophonie. Une ponction exploratrice montre la présence de liquide citrin. Le point de côté persiste ainsi qu'il est de règle. il n'est pas calmé par les applications locales. La présence de sang dans les urines nous empêche de faire une injection de morphine. On se décide alors à donner de l'acide acétyl-ortho-crésotique, prudemment, 0,50 centigrammes matin et soir. L'administration du médicament est très bien tolérée. Pas de diminution de la quantité des urines. Pas de réapparition de sang. Diminution de la douleur. Le liquide augmentant, on pratique une ponction évacuatrice de un litre. On continue à donner l'acide acétyl-ortho-crésotique.

Le malade, quelques semaines après, entre en convalescence et part à la campagne. Trois jours après le début de la prise du médicament, il n'a plus souffert du côté. Le médicament a été supprimé au bout de huit jours. Pas de réapparition de la douleur. Pas de retentissement sur le rein.

*
* *

L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE DANS LA GRIPPE

Au cours de notre documentation sur ce médicament, nous avions lu, dans la thèse de Serré, la phrase suivante : « L'emploi de l'acide acétyl-ortho-crésotique dans la grippe a fait récemment l'objet d'un travail du professeur Carrière qui a noté ses excellents effets. Très nombreux sont les médecins qui l'ont utilisée avec le même résultat aux lieu et place de l'aspirine. Tous en ont été satisfaits. Les propriétés si nettement analgésiques de ce nouveau corps trouvent leur emploi dans la grippe, affection qui s'accompagne de sensations pénibles : courbatures, malaises, douleurs articulaires au musculaires, douleurs de tête. De plus, son action hypnotique trouve à s'exercer dans une maladie où l'insomnie fait souvent partie du tableau clinique. »

L'acide acétyl-ortho-crésotique agit nettement sur la courbature générale, les maux de tête et les douleurs variées de la grippe. Avec des doses de 1 gr. 50 à 3 grammes, on obtient très rapidement la disparition des malaises et des myalgies.

L'épidémie récente de grippe, au cours de laquelle les formes névralgiques et douloureuses ont été si fréquentes, nous ont permis d'employer chez de très nombreux malades ce produit nouveau.

Systématiquement, nous avons traité nos malades, dès le début, au moyen de deux formules :

Ou bien nous avons donné des cachets suivant la formule de Ségard :

Bromhydrate de quinine		0,50	
Aspirine		0,30	
Phénacétine	aa	0,05	
Exalgine			
Caféine		0,01	centigr.

(Deux cachets par jour.)

Ou bien nous avons ordonné l'acide acétyl-ortho-crésotique en cachets à la dose de 0,50 ou de 1 gramme, matin et soir. Chez tous les malades, également, nous avons donné systématiquement une potion de Todd classique avec 5 grammes d'acétate d'ammoniaque à prendre en vingt-quatre heures.

Tous les malades qui avaient pris de l'acide acétyl-ortho-crésotique ont signalé que leurs multiples malaises avaient diminué quelques heures après la première prise du médicament.

Je n'ai jamais observé chez eux les transpirations qui sont la règle avec l'aspirine.

Par ailleurs, contrairement aux observations de Carrière et de Serre, nous avons, dans la plupart des cas, sauf naturellement dans le cas d'apparition de complication pulmonaires, noté une baisse de température. La constance de cette baisse, relevé dans plus de 40 observations, nous incite donc à penser que l'acide acétyl-ortho-crésotique, ainsi qu'il était à prévoir d'après sa constitution chimique, jouit des propriétés signalées par le professeur Vincent pour le salicylate de soude. Il nous a paru se comporter comme un antiinfectieux non douteux.

Cette expérimentation est naturellement à continuer, mais elle paraît, d'ores et déjà, suffisante pour permettre de classer ce produit, au moins pour le traitement de la grippe non compliquée dans la même catégorie que l'aspirine et ses divers dérivés, avec cette supériorité qu'il ne provoque pas de transpirations ni d'abattement aussi marqués.

Nous ne croyons pas utile de reproduire ici une énumération d'observations qui serait fastidieuse et dont le détail n'aurait aucun intérêt clinique.

Nous en choisissons simplement quelques-unes à titre d'exemple pris entre une trentaine d'autres.

Dans ces diverses observations, nous avons montré l'heu-

reux effet qu'on pouvait obtenir sur la douleur thoracique des tuberculeux par l'emploi de l'acide acétyl-ortho-crésotique. Mais il y a lieu de spécifier nettement que ce traitement et cette action est, semble-t-il, uniquement symptomatique.

Nous n'avons jamais observé de chute de température qui puisse être mise à l'actif de cette médication et qui puisse par conséquent être attribuée à son pouvoir antiseptique vis-à-vis de l'infection tuberculeuse. Comme avec l'aspirine, on peut naturellement noter, avec des doses notables, une chute passagère de la fièvre, mais la température revient à son ancien niveau dès que l'action du médicament a cessé de s'exercer.

De même l'acide acétyl-ortho-crésotique n'a aucune action sur la marche progressive des lésions du parenchyme pulmonaire.

Mais, malgré ces réserves, l'action de l'acide acétyl-ortho-crésotique sur la douleur thoracique est telle et procure un tel soulagement au malade, que ce médicament mérite d'être rangé parmi ceux que l'on doit employer pour ainsi dire systématiquement dès qu'apparaît un point de côté chez un tuberculeux. Sa non-toxicité permet par ailleurs de le faire sans aucune crainte d'intoxication, même légère.

Obs. 1. — Marguerite Og..., 45 ans. Grippe infectueuse évoluant depuis huit jours, avec une température aux environs de 39°, sans phénomènes pulmonaires. La malade se plaint de maux de tête, de courbature, de douleurs musculaires très vives, avec limitation douloureuse de l'extension du coude.

Le lendemain de son entrée à l'hôpital on lui donne dans les vingt-quatre heures 1 gr. 50 de l'acide acétyl-ortho-crésotique en trois cachets espacés ; elle est nettement soulagée; la céphalée et les douleurs sont beaucoup moins vives. Ce résultat persiste avec la continuation de la médication. Pas de transpiration marquée.

Obs. 2. — Anna G... Grippe avec température voisine de 39° sans symptômes pulmonaires mais avec une constipation opiniâtre, des

maux de tête, et de l'insomnie. Elle se plaint en outre de douleurs abdominales très vives.

Dès le soir de son entrée, on lui donne 0 gr. 50 de l'acide acétyl-ortho-crésotique, la nuit est bonne; la malade dort cinq à six heures et ses douleurs sont soulagées.

A partir du lendemain, on continue la médication à la dose de 1 gr. 50 par jour en trois prises. Aucune action sur le tracé thermique, mais la malade déclare que les cachets la soulagent et que, grâce à eux, elle souffre beaucoup moins de courbature et de maux de tête et n'éprouve plus d'insomnie.

*
* *

POSOLOGIE DE L'ACIDE ACÉTYL-ORTHO-CRÉSOTIQUE

L'acide acétyl-ortho-crésotique se présente sous deux formes : des comprimés de 0 gr. 50 et des cachets de 1 gramme. La dose minima pour obtenir un effet thérapeutique chez l'adulte est de 1 gramme.

S'il s'agit de calmer rapidement une douleur, (migraine, névralgie dentaire, point de côté), l'acide acétyl-ortho-crésotique peut être pris à intervalles très courts. Dans les autres cas (rhumatisme articulaire aigü), les comprimés et les cachets doivent être pris à intervalles espacés. Dans le rhumatisme articulaire aigü il faut donner d'emblée 5 à 6 grammes et il n'y a aucun danger de dépasser 8 grammes pro die.

Pas de réaction sur le cœur ni sur les reins. L'acide acétyl-ortho-crésotique est sept fois moins toxique que le salicyclate de soude et s'élimine moins vite (12 à 15 heures), le malade peut donc rester plus longtemps sous l'influence de la médication sans être obligé de renouveler les prises ni d'être réveillé la nuit.

Il résulte des recherches faites par le professeur Gérard, qui a expérimenté l'acide acétyl-ortho-crésotique dans la grippe avec des résultats satisfaisants, que la dose optima

dans cette affection est de 1 gramme par jour à 2 grammes chez l'adulte.

Il semble résulter des autres travaux que cette même dose ne doit pas être dépassée dans le rhumatisme chronique, douleurs rhumatismales, douleurs thoraciques des tuberculeux, migraine, lumbago, zona, point de côté, etc.

L'acide acétyl-ortho-crésotique reconnaît une seule contre-indication : lésion rénale avec albuminurie.

*
* *

UN MOT SUR LA POSOLOGIE CHEZ LES ENFANTS

L'acide acétyl-ortho-crésotique est également bien toléré par les enfants.

Selon l'âge, la dose oscillera entre 0 gr. 50 et 1 gr. 50.

L'acide acétyl-ortho-crésotique rend chez les enfants de réels services dans le rhumatisme articulaire aigu. Chez l'adulte, pour couper court à l'infection, on porte d'emblée de 6 à 8 grammes par jour dans cette dernière affection. Puis, quand la défervescence se produit et que la sédation des phénomènes articulaires survient, il faut continuer à administrer le médicament à la dose de 3 à 4 grammes, dose qui devra être prolongée quelque temps pour parer aux complications toujours possibles du rhumatisme articulaire aigu.

Chez l'enfant de dix ans, dans le rhumatisme articulaire aigu, on donnera la moitié de la dose de l'adulte : 0 gr. 50 à 1 gr. 50 par jour.

Au-dessous de dix ans, en dehors du rhumatisme aigu, la dose sera de 0 gr. 10 par jour et par année d'âge. Dans le rhumatisme articulaire aigu, on administrera 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour et par année d'âge. Quand les enfants refusent d'avaler les cachets ou les comprimés, on peut leur

faire prendre la médication en suspension dans un looch blanc ou huileux (l'acide acétyl-ortho-crésotique étant peu soluble dans l'eau), ou bien dans une potion émulsive suivante :

Acide acétyl-ortho-crésotique	4 gr.
Huile d'amande douce.....	10 gr.
Poudre de gomme arabique.....	10 gr.
Sirop de fleurs d'orangers.....	25 gr.
Eau de tilleul q. s.....	150 gr.

Une cuillérée à soupe de cette potion contient 0 gr. 20 de l'acide acétyl-ortho-crésotique, on en donnera à un enfant rhumatisant autant de cuillerées à soupe par jour que l'enfant compte d'années.

Nous avons remarqué que les comprimés ou les cachets de l'acide acétyl-ortho-crésotique sont mieux tolérés délayés dans un peu d'eau. N'oublions pas, pour finir, que l'acide acétyl-ortho-crésotique possède dans une certaine mesure une action sédative et hypnotique. Il y a donc intérêt, par conséquent, de donner un cachet de ce médicament dans certaines maladies où il trouve son indication et qui s'accompagnent d'insomnie, le soir au moment où le malade va commencer sa nuit. Il peut procurer alors, en même temps que la sédation des douleurs, un sommeil régulier.

CONCLUSIONS

I. — L'acide acétyl-ortho-crésotique, dérivé supérieur de l'acide salicylique, découvert et expérimenté par Carrière et Gérard, possède les mêmes propriétés que le salicylate de soude.

II. — En qualité de dérivé homologue supérieur de ce sel, il jouit de propriétés antiseptiques plus marquées, tandis qu'il est beaucoup moins toxique.

III. — Employé chez les tuberculeux aux divers stades de leur évoluton, il a toujours provoqué la disparition rapide des points de côté et des névralgies rebelles le plus souvent aux autres traitements. Supérieur en cela à l'aspirine, il n'a pas provoqué de transpirations abondantes.

IV. — L'action de l'acide acétyl-ortho-crésotique sur les points de côté des tuberculeux paraît uniquement symptomatique. En effet, l'emploi même prolongé du médicament n'a aucune action sur la fièvre pas plus que sur l'évolution des lésions. Par la suppression de la douleur, il permet cependant au malade de recouvrer le sommeil et, à ce titre et indirectement, il peut agir favorablement sur l'état général.

V. — Dans la grippe, au contraire, l'acide acétyl-ortho-crésotique paraît avoir comme le salicylate de soude une action antiseptique. Il paraît agir favorablement et prévenir les complications. Des recherches plus étendues sont nécessaires pour donner plus de poids à cette constatation qui, chimiquement et cliniquement, paraît tout à fait rationnelle.

VI. — L'acide acétyl-ortho-crésotique doit à l'heure actuelle prendre place parmi les dérivés de l'acide salicylique qui tendent à se substituer au salicylate de soude en dehors de rhumatisme articulaire aigu.

Vu : le Doyen,
H. ROGER.

Vu : le Président,
LOEPER.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Vu et permis d'imprimer :
CHARLÉTY.